

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 長尾健児

タンパク質は体を構成する基本的な材料であり、タンパク質を構成するアミノ酸は外部から獲得するか生合成することにより安定供給されなければならない。多くの微生物や植物は、然るべき窒素源の存在下で全てのタンパク質構成アミノ酸を生合成することが可能である。一方動物は、進化の過程で約半数のタンパク質構成アミノ酸を生合成する能力を放棄し、いわゆる必須アミノ酸として食物から摂取する道を選択した。したがって、必須アミノ酸の供給を食物に仰いだ時点から、必要なアミノ酸の安定供給を担保するアミノ酸恒常性維持に関する何等かの機構が成立しているはずである。本論文は、食物中アミノ酸の欠乏がもたらす代謝的適応、摂食行動に関する適応を明らかにした上で、それらが動物の特徴的行動である「動く」ことによりどのように影響されるのかを探り、アミノ酸恒常性維持機構の実態に迫ることを目的とした。本論文は三つの章から成り、第一章で必須アミノ酸欠乏時に特有の代謝状態を明らかにし、第二章でエネルギー要求とアミノ酸の恒常性維持に対する要求が背反した場合の摂食行動に関する適応を明らかにした。第三章では個体の運動強度の違いに由来する代謝速度の違いがアミノ酸利用効率にどう影響し、代謝的適応、摂食行動に関する適応がどのように変化するかを探った。

第一章では、必須アミノ酸欠乏飼料を継続的に摂取することにより生じる欠乏症状を明らかにした。9週齢の Wistar rat に4週間リジン、あるいはバリンのみが欠乏した飼料を与え肝臓中のアミノ酸濃度を測定すると、セリン、スレオニン濃度が通常の数十倍にまで上昇することが明らかになった。セリン合成酵素、セリン、スレオニン代謝酵素の肝臓における mRNA 発現量の変化から、セリン合成速度上昇、及びセリン、スレオニン代謝速度低下がその原因であると考えられた。必須アミノ酸欠乏飼料摂取により、恒常的に体タンパク質分解が惹起されることが報告されており、欠乏しているアミノ酸はそこから遊離されるアミノ酸により補われるが、残りの19種類の非欠乏アミノ酸は生体にとっては過剰なものとなる。過剰となったアミノ酸は通常、尿素回路により尿素に変換され体外に排出されるが、必須アミノ酸欠乏飼料摂取時には一部がセリン、スレオニンの状態で主に肝臓に集積され、尿素回路の負担が軽減されているものと考えられた。

第二章では、エネルギー要求とアミノ酸の恒常性維持に対する要求のクロストークについて調べた。8週齢の Wistar rat にバリン欠乏飼料を1週間与えると、摂食亢進ペプチドである血中グレリン濃度が上昇したが、摂食量は顕著に低下していた。さらにグレリンを腹腔内投与しても摂食量は増加せず、バリン欠乏飼料はラットに末梢のグレリン抵抗性を惹起することが示された。摂食亢進ペプチドであるグレリン、neuropeptide Y (NPY)、

agouti-related protein (AGRP)は視床下部を介してその機能を発現する。このラットの脳室内にグレリン、NPY あるいは AGRP を投与すると、グレリン、NPY 投与によりある程度の摂食亢進が見られるものの、AGRP 投与による摂食促進効果は見られず、食餌中の必須アミノ酸のインバランスは脳内で摂食亢進ペプチドに由来する情報伝達を阻害していることが明らかになった。これはアミノ酸の恒常性に対する要求が、エネルギー恒常性に対する要求を上回っている状態であると考えられた。

第三章では、運動による代謝変化と必須アミノ酸欠乏症状の関係について調べた。運動のモデル系としてラットのケージ内に自発走行可能なホイールを設置した。前述したように、非走行ラットにリジン欠乏飼料を 4 週間与えると肝臓中のセリン、スレオニン濃度が通常の数十倍に上昇したが、走行させることによりこれらの上昇が半分以下にまで抑制された。また走行運動はリジン欠乏による摂食拒絶行動の発現も抑制した。ヒラメ筋中のアミノ酸濃度を測定すると、食餌に由来するリジン濃度の低下が走行運動により有意に回復しており、また、ヒラメ筋中の他の必須アミノ酸、血中インスリン濃度の低下も回復した。走行運動によるタンパク質の代謝回転の加速がアミノ酸の利用効率を高め、体内の利用可能なリジンプールを増加させているため、肝臓中にセリン、スレオニンを集積する必要が無く、また摂食行動も許容されている可能性が考えられた。

以上、本論文は必須アミノ酸欠乏時には肝臓にセリン、スレオニンを集積するという代謝的適応が生じ、また末梢のグレリン、中枢の AGRP に対する抵抗性が惹起され摂食拒絶行動が発現するという適応現象が存在することを見出した。またこれらの現象は、個体の運動強度に強く影響され、走行運動がこれらの必須アミノ酸欠乏症状を減弱させる方向に作用することが明らかとなった。これらの知見は動物のアミノ酸恒常性維持機構を考える上で特筆すべき結果であると考えられ、学術的、応用的意義は少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。